



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3628328 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 39/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61K 47/65 (2017.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 33/00 (2006.01)

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07K 16/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.01.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.09.14
(86)	European Application Nr.	19194203.6
(86)	European Filing Date	2015.01.30
(87)	The European Application's Publication Date	2020.04.01
(30)	Priority	2014.01.31, US, 201461934619 P 2014.03.27, US, 201461971009 P
(84)	Designated Contracting States:	AL; AT; BE; BG; CH; CY; CZ; DE; DK; EE; ES; FI; FR; GB; GR; HR; HU; IE; IS; IT; LI; LT; LU; LV; MC; MK; MT; NL; NO; PL; PT; RO; RS; SE; SI; SK; SM; TR
(73)	Proprietor	Cytomx Therapeutics Inc., 151 Oyster Point Boulevard, Suite 400, South San Francisco, CA 94080, USA
(72)	Inventor	MOORE, Stephen James, 218 Country Meadows Lane, Danville, CA 94506, USA NGUYEN, Margaret Thy Luu, 1176 Pusateri Way, San Jose, CA 95121, USA HOSTETTER, Daniel R., 3909 Park Blvd., Palo Alto, CA 94306, USA VASILJEVA, Olga, 20080 Rodrigues Avenue D, Cupertino, CA 95104, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54) Title **MATRIPTASE AND U-PLASMINOGEN ACTIVATOR SUBSTRATES AND OTHER
CLEAVABLE MOIETIES AND METHODS OF USE THEREOF**

(56) References

Cited:

WO-A1-03/038083, WO-A1-2013/192546, WO-A2-2016/014974, WO-A2-2013/163631,
WO-A2-2010/096838, WO-A2-2010/081173, WO-A2-2006/110599, WO-A2-02/12475,
WO-A2-2013/192550, US-A1- 2011 287 517,
S.-H. KE ET AL: "Optimal Subsite Occupancy and Design of a Selective Inhibitor of Urokinase",
JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 272, no. 33, 15 August 1997 (1997-08-15),
pages 20456-20462, XP055188998, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.272.33.20456
VILLACRES E C ET AL: "CLONING, CHROMOSOMAL MAPPING, AND EXPRESSION OF
HUMAN FETAL BRAIN TYPE I ADENYLYL CYCLASE", GENOMICS, ACADEMIC PRESS, SAN
DIEGO, US, vol. 16, no. 2, 1 May 1993 (1993-05-01), pages 473-478, XP000573969, ISSN:
0888-7543, DOI: 10.1006/GENO.1993.1213
"Callorhynchus milii (elephant shark) protein ITFG3", EMBL,, 2 January 2014 (2014-01-02),
XP002773391, -& BYRAPPA VENKATESH ET AL: "Elephant shark genome provides unique
insights into gnathostome evolution", NATURE, vol. 505, no. 7482, 8 January 2014 (2014-01-
08), pages 174-179, XP055403378, London ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature12826

SONG-HUA KE ET AL: "Distinguishing the specificities of closely related proteases", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 272, no. 26, 27 June 1997 (1997-06-27), pages 16603-16609, XP002141768, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, US ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/JBC.272.26.16603

TURK B E ET AL: "Determination of protease cleavage site motifs using mixture-based oriented peptide libraries", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 19, no. 7, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 661-667, XP002254824, NATURE PUBLISHING GROUP, US ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/90273

DATABASE Protein [Online] 9 December 2013 (2013-12-09), Kawato,Y., Yasuike,M., Nakamura,Y., Shigenobu,Y., Fujiwara,A., Nishi,S., Ohno,H., Sano,M. and Nakai,T.: "Hypothetical protein [Pseudomonas phage PPpW-3]", XP002739555,accession no. YP_008873205.1 GI:564292510 Database accession no. YP_008873205

DONALDSON JOSHUA M ET AL: "Design and development of masked therapeutic antibodies to limit off-target effects: application to anti-EGFR antibodies", CANCER BIOLOGY & THERAPY, vol. 8, no. 22, 7 November 2009 (2009-11-07), pages 2147-2152, XP009135774, LANDES BIOSCIENCE, US ISSN: 1538-4047

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Isolert polypeptid omfattende:

antistoff eller et antigenbindende fragmentet derav (AB),
spaltbar del (CM) som omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEKV. ID NR: 286, 305, 306 og 361-368, hvori CM er et substrat for minst en matriptaseprotease eller en u-plasminogenaktivator (uPA) protease, og
maskeringsdel (MM) som hemmer evnen til AB til å binde antigenet, hvori MM kobles til CM slik at det isolerte polypeptidet i en ikke-spaltet tilstand omfatter det strukturelle arrangementet fra N-terminalen til C-terminalen som følger:
MM-CM-AB; og
hvori MM ikke forstyrrer eller konkurrerer med AB for binding til antigenet i en spaltet tilstand.

2. Det isolerte polypeptidet ifølge krav 1, hvori CM omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEKV. ID NR: 361, 362, 363, 364, 305 og 306.

3. Det isolerte polypeptidet ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvori CM omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEKV. ID NR: 365, 366, 367 og 368.

4. Det isolerte polypeptidet ifølge krav 1, hvori CM omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEKV. ID NR: 361, 362, 363 og 364.

5. Det isolerte polypeptidet ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori CM er et substrat for en protease som er samlokalisert i et vev med antigenet.

6. Det isolerte polypeptidet ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det antigenbindende fragmentet derav velges fra gruppen bestående av et Fab-fragment, et

F(ab')₂-fragment, et scFv, et scAb, et dAb, et enkelt domene tungkjedeantistoff, og et enkelt domene lettkjedeantistoff.

7. Det isolerte polypeptidet ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori AB kobles til CM, eventuelt hvori AB kobles direkte til CM eller hvori AB kobles til CM via et koblingspeptid.

8. Det isolerte polypeptidet ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori aminosyresekvensen til MM er forskjellig fra den til antigenet, eventuelt hvori MM er et polypeptid på ikke mer enn 40 aminosyrer, eventuelt hvor MM har en likevektsdissosiasjonskonstant for binding til AB som er større enn likevektsdissosiasjonskonstanten til AB for binding til antigenet.

9. Det isolerte polypeptidet ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori det isolerte polypeptidet omfatter et koblingspeptid mellom MM og CM og/eller hvori det isolerte polypeptidet omfatter et koblingspeptid mellom CM og AB.

10. Det isolerte polypeptidet ifølge krav 9, hvori det isolerte polypeptidet omfatter et første koblingspeptid (LP1) og et andre koblingspeptid (LP2), og hvori det isolerte polypeptidet i en ikke-spaltet tilstand har det strukturelle arrangementet fra N-terminus til C-terminus som følger: MM-LP1-CM-LP2-AB, eventuelt hvor de to koblingspeptidene ikke trenger å være identiske med hverandre, eventuelt hvori hver av LP1 og LP2 er et peptid med en lengde på ca. 1 til 20 aminosyrer.

11. Det isolerte polypeptidet ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, omfattende en T-celle-engasjerende scFv koblet til AB, eventuelt hvori den T-celle-engasjerende scFv omfatter en maskerende del (MM).

12. Det isolerte polypeptidet ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, hvori polypeptidet konjugeres til et middel, eventuelt hvori midlet velges fra gruppen bestående av:

- (a) toksin eller fragment derav, eventuelt hvor midlet velges fra gruppen bestående av et dolastatin, et auristatin, et maytansinoid, et duokarmycin, et calicheamicin, auristatin E, monometylauristatin E (MMAE), monometylauristatin D (MMAD)), DM1 og DM4; og
- (b) detekterbar del, eventuelt hvor den detekterbare delen er et diagnostisk middel.

13. Det isolerte polypeptidet ifølge krav 12, hvori midlet konjugeres til polypeptidet via en linker, eventuelt hvori linkeren er en spaltbar linker.

14. Aktiverbart antistoff (AA) omfattende det isolerte polypeptidet ifølge hvilket som helst av kravene 1 eller kravene 5-13, hvori CM omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEKV. ID NR: 305, 306, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367 og 368.

15. Det aktiverbare antistoffet ifølge krav 14, hvori CM omfatter en aminosyresekvens valgt fra gruppen bestående av SEKV. ID NR: 361 og 365.

16. Farmasøytisk sammensetning omfattende det isolerte polypeptidet ifølge hvilket som helst av kravene 1-13, eller det aktiverbare antistoffet ifølge krav 14 eller krav 15 og en bærer.

17. Isolert nukleinsyremolekyl som koder for det isolerte polypeptidet ifølge hvilket som helst av kravene 1-13, eller det aktiverbare antistoffet ifølge krav 14 eller krav 15.

18. Vektor omfattende det isolerte nukleinsyremolekylet ifølge krav 17.

19. Fremgangsmåte for å produsere det isolerte polypeptidet ifølge hvilket som helst av kravene 1-13, eller det aktiverbare antistoffet ifølge krav 14 eller krav 15 ved å dyrke en celle under betingelser som fører til ekspresjon av polypeptidet eller det aktiverbare antistoffet, hvori cellen omfatter vektoren ifølge krav 18, og eventuelt gjenvinning av polypeptidet eller det aktiverbare antistoffet.